Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. W. Straub

Experimentelle Untersuchungen über die Aspergillose der Kaninchenhornhaut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von

Jens Happel
aus Berlin

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Universitäts-Augenklinik Marburg a. d. Lahn
Direktor: Professor Dr. med. W. Straub

Experimentelle Untersuchungen über die Aspergillose der Kaninchenhornhaut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von

Jens Happel
aus Berlin

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
Marburg am 24.4.1969

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. W. Straub

Referent: Prof. Dr. med. W. Straub

Correferent: Doz. Dr. med. M Reim

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
I. Einleitung	1
II. Versuchsanordnung:	
1. Vorversuch	3
a) Versuchsanordnung	4
b) Klin. Verlauf	4
2. Hauptversuche	6
a) Versuchsanordnung	6
b) Klin. Verlauf	6
c) Histologie	1o
III. Besprechung	12
IV. Zusammenfassung	15
V. Literaturverzeichnis	17
Lebenslauf	27
Akad. Lehrer	28

E i n l e i t u n g

Die mykotischen Infektionen des Auges sind in neuerer Zeit zunehmendem Interesse begegnet. Nach der Darstellung sämtlicher bis jetzt bekannt gewordenen Pilzinfektionen des Auges von HOFFMANN ist festzustellen, dass bereits zahlreiche Publikationen über Mykosen des Auges existieren. Von den weltweit vorkommenden Pilzerkrankungen des Auges seien nur einige der wichtigsten herausgegriffen.

1. Die Aktinomykose, die zuerst von v. GRAEFE als "Leptotrichie" beschrieben wurde. Es handelte sich um Tränenwegsentzündungen. 1904 wurde erstmalig eine Aktinomykose der Cornea beobachtet (DE BERARDINIS) und in der Folgezeit von vielen anderen Autoren beschrieben (z.B. DAVIDS, THIES, FAZAKAS, zur NEDDEN), auch intraoculare Aktinomykosen (FUCHS, VERHOEFF, MÜLLER) lernte man kennen.

2. Der erste Bericht über die Aspergillose des Auges stammt von LEBER aus dem Jahre 1879. Er züchtete aus einem Ulcus corneae den Pilz Aspergillus fumigatus. 1959 konnten SAUBERMANN und SCHOLER 90 solcher Fälle näher analysieren.

3. Candida wurde als Erreger von chronischen Konjunktivitiden (PICHLER, GINGRICH, MATHUR) und Ulcus corneae (HAGGERTHY und ZIMMERMANN, GINGRICH, DIECKHUES et al., HIROSE et. al.) des öfteren isoliert. Meist handelte es sich um CANDIDA ALBICANS (HAGGERTHY und ZIMMERMANN, GINGRICH, DIECKHUES et.al., HIROSE et.al.), aber auch Candida mykoderma (URRETS-ZAVALIA, REMONDA und RAMACCIOTTI) und Candida parapsilosis (MANCHESTER u. GEORG, NEWCOMER et. al.) kamen vor.

4. Die selten menschenpathogene Mucormykose wurde als Erreger oberflächlicher Infiltrate (FAZAKAS, DE BONO, CAVARA) oder tiefer Geschwüre (BAMERT, VEIRS u. DAVIS) der Cornea erkannt.

In einer Veröffentlichung von HOFFMANN und SCHMITZ findet sich ein Diagramm über die Zahl der in den Jahren 1879 - 1962 im Weltschrifttum veröffentlichten Fälle von Keratomykosen. Es zeigt eine deutliche Zunahme der Publikationen seit 1955. Ob nun die Mykosen tatsächlich so stark zunehmen, oder ob durch bessere diagnostische Methoden die Krankheit öfter erkannt wird, steht im Widerstreit der Meinungen. Sicherlich wird nicht zu unrecht die Zunahme mykotischer Augenerkrankungen in einer vielfach unkonrollierten Anwendung von Antibiotika und Corticosteroiden in Zusammenhang gebracht. (HOFFMANN und SCHMITZ, Mc.GOVERN, LEY, HIROSE et al.).

Genaue Richtlinien in der Therapie der Mykosen des Auges gibt es bis heute noch nicht, obwohl es an klinischen und experimentellen Untersuchungen mit verschiedenen Antimykotika nicht gefehlt hat. Im einzelnen wurden Versuche durchgeführt mit:

1. Nystatin gegen Hefen. Insbesondere Candidaarten sprachen bei Lokalbehandlung günstig an (SAUBERMANN und SCHOLER, MONTANA, DIECKHUES, MANCHESTER und GEORG, MATHUR und GORDEN et al., FINE und ZIMMERMANN). Entzündungen und Nekrosen nach subkonjunktivaler Injektion von 2000 E. Nystatin im Kaninchenversuch beschrieben MONTANA und SERY.

2. Amphotericin B wurde 1955 in die Behandlung von Mykosen eingeführt. Günstige Beeinflussung von Keratomykosen in lokalen Applikationen und intraokularer Injektion wurde von MANCHESTER und GEORG, MONTANA, ANDERSON et al. beobachtet.

Griseofulvin zeigt bei der Behandlung von Hautmykosen Erfolge. Von FILHO sowie MORALES wurden mykotische Keratitiden mit Griseofulvin erfolgreich behandelt.

Unsere weiter unten dargestellten Therapieversuche wurden mit Pimaricin bei der Hornhautaspergillose durchgeführt. Die Aspergillose ist die am längsten bekannte Mykose der Cornea.

Als erster beschrieb, wie bereits erwähnt, LEBER 1879 eine Aspergillose der Hornhaut mit Hypopyon. Seine Darstellung ist die noch heute gültige Vorstellung des klinischen Verlaufes. Da Aspergillus fumigatus ein weit verbreiteter Pilz ist und auch HAGGERTHY und ZIMMERMANN bei 16 Mykosen der Hornhaut 14 als Aspergillose identifizierten, haben wir ebenfalls Aspergillus fumigatus als Erreger benutzt.

Oben genannte, antimykotisch wirksame Substanzen sind bisher als Augentropfen oder Augensalbe nicht im Handel, sondern mussten jeweils aus der Reinsubstanz frisch hergestellt werden. Pimaricin ist ein neues, antimykotisch wirksames Antibiotikum, das 1955 aus Streptomyces nataliensis isoliert und von STRUYK et al. beschrieben wurde. Die Firma "MYKOFARM DELFT", Holland, hat "Pimafucin" unguent. ophth. als 1 %ige Augensalbe in den Handel gebracht. Dieses Antibiotikum zeigte in vitro ein breites Wirkungsspektrum gegen Schimmel, Hefen und Dermatophyten. Allerdings wirkt es nicht gegen Bakterien und Viren. Chemisch handelt es sich um ein Tetraen, dessen Struktur WAISVISZ et al. und PATRICK et al. aufklärten. KORTEWEG et al. berichteten über pharmakologische Eigenschaften und mögliche klinische Applikation. Erste klinische Versuche mit Pimaricin verliefen vielversprechend. De ROOY heilte ein Hornhautgeschwür mit wahrscheinlich mykotischer Genese innerhalb einer Woche ab. FRANCOIS und de VOS machten gute Erfahrungen mit der Lokalbehandlung durch die 1 %ige Salbe. CUENDET und NOURI fanden bei besonders therapieresistenten, hartnäckigen Fällen von Ulcera, chronischen Konjunktivitiden, Keratitiden und auch Dakryocystitiden Erfolge bei Behandlung mit Pimaricin. Allerdings wurde in keinem der beschriebenen Fälle ein Erregernachweis geführt!

Wir haben uns in unseren Versuchen darauf beschränkt, besonders den klinischen Verlauf zu verfolgen und Mycele in histologischen Präparaten nachzuweisen (Gramfärbung). Um den klinischenVerlauf, der immer wieder reproduzierbar ist und Eigenheiten zeigt, die von anderen Keratitiden nicht bekannt

sind, aus eigener Beobachtung vor den Therapieversuchen zu kennen, wurde ein Vorversuch mit zwei Kaninchen durchgeführt.

II. Versuchsanordnung

1. Vorversuch

a) Versuchsanordnung

Als Versuchstiere dienten zwei graubraune, ein Jahr alte Kaninchen Nr. 946 und Nr. 947. Nach Anästhesie der Cornea mit 4%iger Novesinlösung wurde mit einem Trepan von 4 mm Durchmesser an den rechten Augen, an den linken von 5 mm im Hornhautzentrum eine Epithelläsion gestanzt und die Epithelscheibe abradiert. In die entstandene Erosio träufelten wir mit einer Platinöse Sporen einer 5 Tage alten Aspergillus fumigatus Kultur unter sterilen Kautelen.

Der Aspergillus-fumigatus-Stamm war in dem mykologischen Labor der Universitätshautklinik Marburg* isoliert und auf Kimmig-Agar überimpft worden. Die Sporen wurden abgekratzt und in Aqua dest. gelöst. Nach Filtration durch ein feinmaschiges Perlonnetz wurden in der entstandenen Vakzine die Conidien ausgezählt. In 1 cm^3 befanden sich ca. 3.3 Millionen Sporen. Der Befund wurde täglich kontrolliert, nach 2o Tagen wurden die Tiere getötet und die Bulbi histologisch untersucht.

b) Klinischer Verlauf

an zwei der vier Bulbi entstand eine Oberflächenkeratitis. Der Verlauf an diesen beiden Augen war identisch, nur begann bei dem Tier Nr. 947 die Erkrankung einen Tag später, so dass der Befund sich entsprechend später entwickelte. Bei Kaninchen Nr. 947 entstand die Aspergillose am rechten Auge, wo die Läsion 4 mm gross war, Tier Nr. 946 bekam sie am linken Auge bei 5 mm grosser Erosio. Der Verlauf am rechten Auge von Tier Nr. 946 sei im folgenden kurz geschildert.

1. Tag:
Starker Tränenfluss, leichtes Lidödem. Deutlich gemischte Injektion. Zentral im Abrasionsgebiet der Cornea umschriebene winkelförmige, gelbliche, oberflächliche Infiltration.

3. Tag:
Heftige Injektion, Epithelläsion der Cornea geschlossen,

* für die Überlassung des Materials sind wir Herrn Dr. Meinhoff von der Dermatologischen Universitätsklinik (Dir. Prof. Dr. Braun-Falco) zu grossem Dank verpflichtet.

Fluorescein-negativ, rauchige subepitheliale Trübung, die sich in ca. 3 mm Abstand um das Abrasionsgebiet ringförmig verdichtet, zentral von dieser Ringbildung mehrere eitrige Stippchen.

5. Tag:
Lidschwellung, erheblicher konjunktivaler Reizzustand. Dichte Trübung zentral von der ringförmigen Infiltration nach peripher, ganz scharf begrenzt.

7. Tag:
Ausbildung eines Hypopyons, Befund im übrigen praktisch unverändert.

9. Tag:
Um den zentralen Abszess hat sich bei unverändertem heftigen Reizzustand am vorderen Bulbusabschnitt eine Furche ausgebildet, die die übrige leicht getrübte Cornea von dem Abszess trennt. Dieser beginnt sich zu demarkieren, die Oberfläche erscheint höckerig. In die Cornea beginnen von oben her pannusartige Gefässe einzusprossen, Hypopyon unverändert.

11. Tag:
Parenchymnekrose innerhalb der wenig stärker ausgebildeten Demarkationsfurche, die Nekrose ist noch kompakt, so dass stumpf noch kein Material entnommen werden kann, das Epithel ist defekt, Fluorescein-positiv. Zunahme der Gefässeinsprossung. Hypopyon an Höhe zugenommen, sonst keine neuen Aspekte.

13. Tag:
Von allen Seiten her erreicht die Gefässeinsprossung fast den Abszess, Hypopyon nicht mehr abgrenzbar. Die Demarkationsfurche scheint tiefer zu werden und hebt den Abszess über das übrige Hornhautniveau hinaus.

In den folgenden Tagen sprossten bei unverändertem Reizzustand die Hornhautgefässe von allen Seiten her weiter zentralwärts vor. Der von einer tiefen Furche von der übrigen Cornea abgegrenzte Hornhautabszess demarkierte sich sequesterartig und war deutlich nach vorne dislociert. Nasal begann sich eine Descementocele auszubilden.

Am 20. Tag wurden die Tiere getätet und die Bulbi histologisch untersucht.

Es entwickelte sich also bei zwei von vier Augen eine schwere nekrotisierende Keratitis mit Sequesterbildung der nekrotischen zentralen Hornhautabschnitte. Gleichzeitig fiel eine erhebliche Vascularisierung der Cornea von allen Seiten her auf. Nachdem aber andererseits bei zwei von vier Augen keine Infektion entstanden war, hielten wir es für ratsam, eine intracorneale Injektion vorzunehmen und zwar aus drei Gründen: Erstens um die Erregerkeimzahl zu standardisieren,

zweitens, um ein sicheres Angehen der Infektion zu erreichen und drittens, um die Reproduzierbarkeit des Versuches besser zu gewährleisten.

2. H a u p t v e r s u c h e

a) Versuchsanordnung

In zwei Versuchsreihen mit jeweils 8 Kaninchen im Alter von einem Jahr injizierten wir mit einer Mendel - Mantoux-Spritze und einer Zweierkanüle o.o3 ml. einer dichten Sporensuspension ins Hornhautzentrum beider Augen. Die Sporenvaccine wurde in gleicher Weise hergestellt wie im Vorversuch. Ein ccm der Suspension enthielt 11.3 Millionen Sporen.

In der ersten Versuchsreihe wurden in den Bindehautsack der rechten Augen vom dritten Tage nach der Infektion an 3 x tlg. 1%ige Pimafucin-Salbe eingestrichen. Die Befunde wurden täglich kontrolliert. Am 2. und 5. Tag wurden jeweils ein Tier, am 9. Tag zwei Tiere, am 11. Tag ein Tier und am 14. Tag die restlichen drei Tiere getötet und die Bulbi histologisch untersucht.

In der zweiten Versuchsreihe wurde der gleiche Infektionsmodus angewandt. Die oben erwähnte Salbentherapie an den jeweils linken Augen fand jedoch sofort nach Injektion statt. Tägliche Kontrolle der Befunde. Die Tiere wurden am 2., 3., 5., 7., 9. und die restlichen drei am 11. Tag getötet. Histologische Bearbeitung der Bulbi. Fixierung in Formalin. Einbettung in Celoidin-Paraffin. Serienschnitte 15 - 20 µ dick.

b) Klinischer Verlauf

Wie unten ausgeführt, war der Verlauf bei den einzelnen Tieren, von einer noch zu besprechenden Ausnahme abgesehen, identisch. Auch ließ sich kein Unterschied zwischen den behandelten und unbehandelten Augen feststellen, deshalb beschränken wir uns auf die kurze Schilderung des Verlaufes bei Tier Nr. 19.

Nach zwei Tagen ist die Konjunktiva gemischt injiziert, und es findet sich am nichtbehandelten rechten Auge eine zarte, ringförmige Infiltration um die Injektionsstelle. Hauchzarte Trübung der ganzen Cornea. (Abb. 1 a). Zu diesem Zeitpunkt zeigt das mit Salbe behandelte linke Auge eine etwas stärkere Infiltration. Sonst keine anderen Aspekte (Abb. 1b).

Nach vier Tagen zeigt das unbehandelte Auge eine beginnende Demarkation des ringförmigen Abszesses. Trübung der ganzen Cornea, hohes Hypopyon, beginnende Gefässeinsprossung vom Rand (Abb. 2a). Das behandelte Auge weist einen identischen Befund auf (Abb. 2b).

Nach neun Tagen ist sowohl am linken (Abb. 3a) als auch am

rechten Auge (Abb. 3b) der Abszess aus dem Hornhautniveau herausgehoben. Er ist zentral erweicht und kraterförmig eingeschmolzen. Dichter Pannus von allen Seiten bis an den Abszess reichend. Das Tier wurde am 11. Tag getötet und die Bulbi histologisch untersucht.

Wie erwähnt war dieser Verlauf bei allen Tieren und zwar unabhängig, ob eine Behandlung mit "Pimafucin-Salbe" stattfand oder nicht, praktisch derselbe. Eine Ausnahme machte lediglich das Tier Nr. 6.

Hier stellten sich die Zeichen der Entzündung erst drei Tage nach dem Infektionsbeginn ein, zu dem Zeitpunkt also, an dem wir mit der antimykotischen Salbenbehandlung begannen. Das Infiltrat zeigte auch keine Neigung zum Fortschreiten. Es fiel lediglich eine allmählich zunehmende gemischte Injektion auf, sowie eine nur langsam fortschreitende, allerdings sehr dichte, pannusartige Vaskularisation der Hornhautperipherie. In Abb. 4 ist der Befund am 11. Tag wiedergegeben. An diesem Tag wurde das Tier getötet.

Experimentelle Aspergillose der Kaninchenhornhaut

Versuchstier Nr. 19

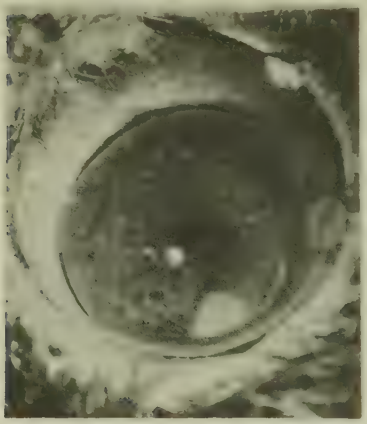

Abb.1a ohne Therapie
2. Tag nach Infektion. Infiltration um die Injektionsstelle

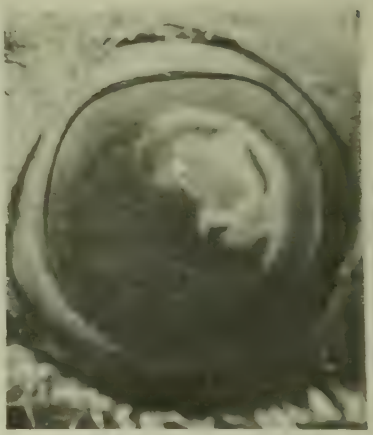

Abb.1b mit Therapie
2. Tag nach Infektion. Ringförmige Infiltration um den Infektionsherd

Abb.2a ohne Therapie
4. Tag nach Infektion. Ringabszess vollständig. Beginnende Gefässeinsprossung

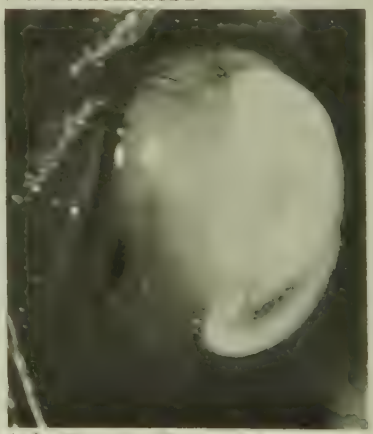

Abb.2b mit Therapie
4. Tag nach Infektion. Ringabszess vollständig. Beginnende Gefässeinsprossung

Experimentelle Aspergillose der Kaninchenhornhaut

Versuchstier Nr. 19

Abb.3a ohne Therapie
9.Tag nach Infektion.Abszess aus dem Hornhautniveau herausgehoben, dichter Pannus bis an den Abszess

Abb.3b mit Therapie
9.Tag nach Infektion. Abszess aus dem Hornhautniveau herausgehoben, dichter Pannus bis an den Abszess

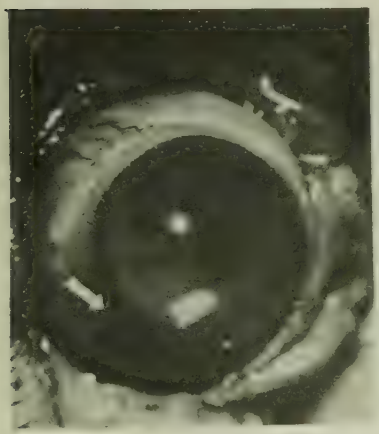

Abb.4, Versuchstier Nr. 6 mit Therapie
11. Tag nach Infektion. Trübung um die Injektionsstelle. Mässige gemischte Injektion der Konjunktiva, Pannusbildung

H i s t o l o g i e

Der histologische Verlauf war in allen Versuchsreihen identisch:

Nach 2 Tagen Hyperämie der Bindehautgefässe und der Randschlingen. Auskeimende Hyphen um den Stichkanal. Erhaltenes Oberflächenepithel. Leukocytäre Infiltration um den Infektionsherd. Auflockerung des lamellären Aufbaus der Cornea.

Nach 5 Tagen zunehmende Hyperämie am vorderen Bulbusabschnitt. Zentral ist das Hornhautepithel zugrunde gegangen. Massive ringförmige leukocytäre Infiltration in gesamter Hornhautdicke. Das zentral davon gelegene Gebiet ist oberflächlich nekrotisch. Akute Iridocyklitis mit leukocytär-fibrinösem Erguss in der Vorderkammer.

Nach 11 Tagen starke Hyperämie am vorderen Bulbusabschnitt. Massive eitrige Infiltration der gesamten Hornhautperipherie mit dichter oberflächlicher Vaskularisation. Ringabszess der Cornea mit strassenförmigen Leukocyteninfiltrationen zwischen den Parenchymlamellen peripher davon (Abb. 5). Zentralwärts von dieser Zone sind das Hornhautepithel sowie das Hornhautparenchym nekrotisch geworden. Massive eitrige Iritis mit ausgedehntem eitrigen Vorderkammererguss. Hyperämie des Ciliarkörpers. Leichte Zellvermehrung im vorderen Glaskörper. Zahlreiche Pilzmyzele sowie Hyphen und Sporen finden sich in den tiefen Parenchymschichten nahe dem Ringabszess (Abb.6).

Experimentelle Aspergillose der Kaninchenhornhaut
Versuchstier Nr. 19

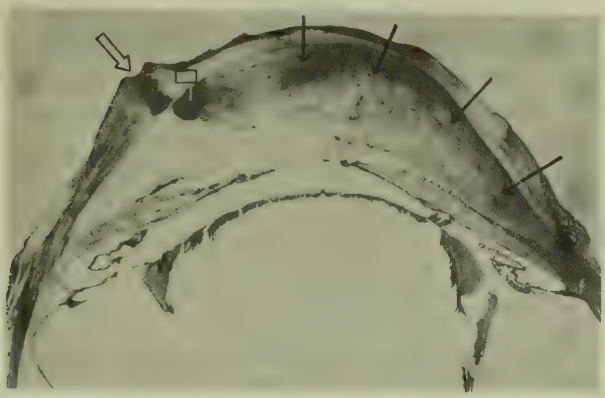

Abb. 5 mit Therapie
11. Tag nach Infektion. Schwere Keratitis mit akuter Begleitiritis. Randfurche (⇨), Randinfiltrat, Hypopyon (⟶). Vergrösserung (7-fach).

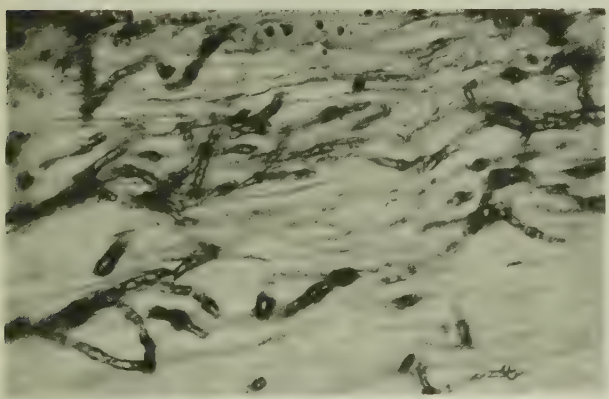

Abb. 6 mit Therapie
11. Tag nach Infektion. Vergrösserter Ausschnitt aus der in Abb. 5 dargestellten Hornhaut (▭). Hyphen und Sporen im tiefen Parenchym der Cornea. Vergrösserung (400-fach).

B e s p r e c h u n g

Es erscheint zunächst bemerkenswert, dass in unserem Vorversuch (S.4) das Angehen der Infektion nicht von der Grösse des gesetzten Hornhautdefektes abhängt, in den die Sporen eingeträufelt wurden. In zwei von den vier infizierten Augen entwickelte sich keine Infektion. HOFFMANN nimmt zwar an, dass die Inokulatmenge bei Einbringen von Sporen in eine gleichgrosse Epithelläsion dadurch standardisiert würde, dass der Tränenfluss und Lidschlag die überflüssige Pilzmenge von der Hornhaut wegspült. Es scheint jedoch, dass noch andere Faktoren eine Rolle spielen, die das Angehen einer Infektion begünstigen. Nach Skarifikation der Hornhaut konnten schon SAUBERMANN und SCHOLER keine Keratomykose erzeugen. Bei Versuchen von LEY perforierte eins der infizierten Kontrollaugen, ein anderes zeigte ausgedehnte Geschwürsbildung der Hornhaut. Zwei weitere Augen blieben klar. LEBER injizierte in kleinen Mengen reingezüchtete Sporen von Aspergillus fumigatus ins Parenchym und erhielt immer ein Ulcus. Danach bildete sich immer ein Hypopyon. Diese Versuchsanordnung wurde auch von SAUBERMANN und SCHOLER und LEY et al. verwandt. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine oberflächliche Skarifikation für das Angehen einer Aspergillose nicht genügt, sondern erst ein tiefes Einbringen in das Parenchym.

Beim Einsetzen der Salbentherapie mit "Pimafucin" in der ersten Versuchsserie (S.6) bestand bereits eine hauchzarte Hornhauttrübung,und der Infiltrationsring in der Cornea begann sich auszudehnen. Nur bei Tier Nr. 6, bei dem die Leukocyteninfiltration an der rechten Hornhaut im Gegensatz zu allen anderen Kaninchen um zwei Tage verspätet begann und auch in der Folgezeit nicht zunahm, schien sich ein Therapieeffekt abzuzeichnen. Wir glauben jedoch, dass diese einzige Ausnahme eher auf einem methodischen Fehler beruht. Im übrigen war ein Unterschied zwischen den behandelten und unbehandelten Augen dieser Serie nicht festzu-

stellen. Dies beobachteten wir auch in unserer zweiten Versuchsserie, bei der wir sofort nach Injektion der Sporen mit der Behandlung begannen.

Diese klinischen Beobachtungen fanden wir später in den histologischen Präparaten bestätigt, wo sich, gleichviel ob eine antimykotische Salbenbehandlung stattgefunden hat oder nicht, zahlreiche Pilzmycele in der Hornhaut nachweisen liessen und auch im übrigen klinischen Bild keine Unterschiede zwischen den behandelten und unbehandelten Augen bestanden.

Wir kamen somit zu dem Schluss, dass bei der geschilderten Versuchsanordnung die "Pimafucin"-Augensalbe keine erkennbare antimykotische Wirkung entfaltete. Da wir in unserem Therapiesystem keinen Fehler entdeckten, prüften wir noch die Wirkung der Salbe an einer Aspergillus fumigatus Kultur auf Sabouraud-maltose Agar, um zu sehen, ob das Präparat auch in vitro keine Wachstumsunterdrückung der Pilze zeigt. Tatsächlich konnten wir auch hier keinerlei Einfluss auf das Aspergillus fumigatus Wachstum feststellen. Jetzt stellte sich die Frage, wie die im Schrifttum mitgeteilte hohe in vitro-Empfindlichkeit von 1,2 bis 20 mu pro mml von Pimaricin festgestellt worden war. In den Medical Detail-talks der Fa. Mykofarm Delft ist die Methode angegeben:

Pimaricin wird gelöst und dem Agar zugesetzt und zusammen mit diesem sterilisiert, d.h. dass eine völlige Durchtränkung des Nährbodens damit gewährleistet ist.

Selbstverständlich kann eine Salbe, die in den Bindehautsack eingestrichen wird, nicht die Hornhaut in analoger Weise durchtränken. Möglicherweise wäre aber eine bessere Entfaltung des antimykotischen Prinzips in der Hornhaut dann möglich, wenn es gelänge, in dieser einen hohen Abwehrspiegel, sei es hämatogen, sei es von der Vorderkammer aus zu erreichen. In diesem Zusammenhang scheinen Versuche von SAUBERMANN und SCHOLER interessant, die zur Behandlung der experimentellen Aspergillose der Kaninchenhornhaut sub-

konjunktivale Nystatininjektionen vornahmen und hierbei einen besseren Effekt sahen, obwohl der klinische Verlauf der experimentellen Keratomykose aspektmässig kaum beeinflusst wurde. Damit käme auch die Anwendung von subkonjunktivalen Einspritzungen von Pimaricin in Betracht. Vielleicht liesse sich auf diese Weise der Therapieeffekt, der von der guten in vitro-Wirkung von Pimaricin erwartet wird, erreichen.

Zusammenfassung

Einleitend werden wichtige Veröffentlichungen über die experimentellen Pilzerkrankungen der Cornea dargestellt.

Ziel der Arbeit war, die Wirkungsweise einer neuen antimykotisch wirksamen Substanz auf die experimentelle Aspergillose der Kaninchenhornhaut zu prüfen. Bei dem für unsere Versuche benutzten Präparat handelt es sich um Pimafucin unguentum cphtalmicum der Firma Mykofarm Delft-Holland. Pimafucin ist der Handelsname einer Augensalbe, die pro Gramm Salbe lo mg. Pimaricin enthält, ein fungicides Antibioticum gegen Schimmel, Hefen und Dermatophyten, das 1955 aus Streptomyces nataliensis isoliert und von STRUYK u.a. beschrieben wurde. Die Substanz zeigte in vitro ein breites Wirkungsspektrum. Nur eine geringe Konzentration war nötig, um ein Aspergillus-fumigatus-Wachstum zu verhindern. Als Vorteil gegenüber bisher im Handel befindlicher Präparate wird die lange Haltbarkeit der 1%igen Salbe angegeben. Andere, bisher teils mit Erfolg angewandte Präparate müssen jeweils aus der Reinsubstanz frisch hergestellt werden.

Zunächst beimpften wir zwei Kaninchen in einem Vorversuch mit Aspergillus fumigatus. Wir trepanierten jeweils zwei Augen mit einem 4-mm und die anderen beiden mit einem 5-mm Trepan im Hornhautzentrum und träufelten eine Sporensuspension von ca. 3 Mill. Sporen ein. Bei zwei der vier infizierten Augen entwickelte sich eine Infektion in Gestalt des klassischen, von LEBER beschriebenen klinischen Bildes, unabhängig von der Grösse der vorher gesetzten Erosio. In der zweiten Versuchsreihe (16 Augen) injizierten wir o.o3 ml einer dichteren Sporensuspension von etwa 11.6 Mill. pro mm^3 ins Hornhautzentrum und behandelten jeweils acht Augen vom 3. Tag an nach der Infektion mit "Pimafucin"-Salbe. Bei weiteren sechzehn Kaninchenaugen führten wir die Infektion der Hornhaut in der selben Weise aus. Hier allerdings begannen wir gleich unmittelbar nach der Infektion mit der darge-

stellten antimykotischen Behandlung. Die klinische und histologische Verlaufskontrolle der Bulbi ergab, dass in unseren Versuchen keine Wirkung des Antimykoticums auf den Ablauf der experimentellen Hornhautaspergillose an Kaninchen erzielt wurde.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

AGARWAL, L.P.; MALIK, S.R.K.; MOHAN, M. and KHOSLA, P.K.: Mycotic corneal ulcers. Brit. J. Ophthal. 47: 1o9 (1963).

ALBERTOTTI: Contributo allo studio di una forma benigna di cheratomicosi aspergillina. Med. R. Acad. Lettere, scienze ed arti (Modena) ser. II. 7 (19o6).

ALLEN, H.S.: Aspergillus infections of the cornea. Amer. J. Ophthal. 53: 69o (1962).

ALMEIDA de, F.: Ocular mycosis (Orig.portug.) Resentia clin. Cient 19: 339-341 (195o); cit. Curr. List med. Cit. 2o: 4oo 1b (1951).

ALMEIDA de, A.: Bact. and mycotic postoperative infection Rev. brasil Oftal 22: 53 (1963).

ANDERSON, B.; ROBERTS, S.S.; GONZALEZ, C. and CHICK, E.W.: Mycotic ulcerative keratitis. Arch. Ophthal 62: 196 (1959).

ANDERSON, B. JR. and CHICK, E.W.: Mycokeratitis. Treatment of fungal corneal ulcers with Amphotericin B and mechanical debridement. South. med. J. 56: 27o (1963).

BALAKRISHNAN, E.: Mycotic keratitis caused by Aspergillus fumigatus. Brit. J. Ophthal. 45: 828 (1961).

BALL, J.M.: Ein Fall von Keratomycosis aspergillina. Clin. ophthal. 7: 214 (19o1).

BAMERT, W.: Zur Therapie mykotischer Hornhautinfektionen, gleichzeitig ein Beitrag zur Indikation der lamellierenden Keratoplastik. Klin. Mbl. Augenheilk. 132: 95 (1958).

BARSKY, D.: Keratomycosis, A report of six cases. Arch. Ophthal 61: 547 (1959).

BASSO, D.: La cheratomicosi per Aspergillus fumigatus. Ann.Ottal. 29: 33 (19oo).

BERARDINIS, de: Ulcera corneale da Streptothrix. Ann. Ottal. 33: 18. 385 (19o4).

BERLINER, L.: Ein Fall von Hypopyonkeratitis durch Schimmelpilze. Med. Diss. Berlin (1882).

BEST: Demonstration beider durch Schimmelpilzinfektion erblindeter Augen einer Amsel. Dtsch.med. Wschr. 31: 182o (19o5).

BIETTI, A.: Tre casi di forma benigna di cheratomicosi con ifomiceti non ancora rinvenuti nella cornea. Ann Ottal. 5o: 3o1 (1922).

De BONO: Una nuova forma di cheratomicosi. Ann.Ottal 24: 945 (19o5).

BUCHANAN, L.: A case of keratomycosis. Trans. ophthal Soc. U.K. 22: 266 (19o3).

BUSSOLA, E.: Ricerche batteriologiche, culturali e sperimentali sulla cheratomicosi aspergillina. Rass.ital.Ottal. 2:432 (1933).

CASAGRANDI, G.: Le cheratomicosi. Pizzati e scudier, Padova 1922.

CASERO, L.: Keratomycosis. Its recently increased incidence and its treatment with new antifungus antibiotics. Arch.Soc.Oftal. Hisp.-Amer. 22: 293 (1962).

CASTROVIEJO, R. und MUNOZ-URRA, F.: Aspergillosis des Auges. Arch.oftal. hisp.-amer. 21: 453 (1921) (Spanisch).

CAVARA, V.: Le micosi oculari. (Libr.edit senese, Siena 1926). - Una forma nuova di cheratomicosi (Cheratomicosi mucorina). Studio clinico sperimentale. Ann.ottal 42: 3 (1913). - Sull'importanza patogena per l'occhio di alcune spezie di Mucor. Ann.Ottal 42: 729 (1913).

CHICK, E.W. and CONANT, N.F.: Mycotic ulcerative keratitis: a review of 148 cases from the literature (abstract). Invest. Ophthal. 1: 419 (1962).

CHURCHMAN: Aspergillar keratitis. Int.med.mag. (Philadelphia 1o94).

COLLOMB, A.: Un cas rare d'infection cornéenne (kératomycose aspergillaire). Med. Diss. Genf (19o1).

CUENDET, J. et NOURI, A.: Traitment local en ophthalmologie par un nouvel antibiotique fungicide, la "pimaricine". Ophthalmologica 145: 297 (1963).

CURRIE, D.: Mycotic keratitis. Arch. Ophthal. 7o: 335 (1963).

DAVIDS, H.: Über Aktinomykose der Hornhaut. Klin. Mbl. Augenheilk. 67: 69 (1921).

DENTI, A.V.: Cheratomicosi aspergillina. Lett.oftal. 7:227 (193o)

DIECKHUES, B.; KÜPFER, J. und FEGELER, F.: Zur Therapie der Keratomykose. Klin.Mbl.Augenheilk. 141: 912 (1962).

ELLET, E.C.: Aspergillar keratitis. Ophthal. Rec. 11: 582 (19o2).

FAZAKAS, S.: Behandlung der mykotischen Augenleiden. Klin. Mbl. Augenheilk. 98: 688 (1937). - Actinomyces im Tränenkanal, auf der Bindehaut und der Cornea. Klin. Mbl. Augenheilk. 108: 134 (1942).

FAZAKAS, S.: Ein Fall von Keratomycosis aspergillina. Ungar.Ophth. Ges. 1922; Ref. Z.Augenheilk. 50: 249 (1923). Schimmelpilze, gezüchtet aus dem gesunden und kranken Auge. Orv. Hetil 81: 750 (1937) (Ungarisch). Über die Rolle der Schimmelpilze im Verlauf von Augenkrankheiten. Klin. Mbl. Augenheilk. 100: 434 (1938) und Orv. Hetil 81: 723 (1937). Daten zu dem Krankheitsbilde der Keratomykosis. Klin. Mbl. Augenheilk. 105: 514 (1940). Über Pilzerkrankungen der Hornhaut. Klin. Mbl. Augenheilk. 106: 56 (1941). Zusammenfassender Bericht über die sekundären Mykosen bei Erkrankungen des Augenlidrandes, der Bindehaut und der Hornhaut. Ophthalmologica, Basel 138: 108 (1959).

FEDE, N. DI: Aspergillosi della cornea. Arch. Ottal 37: 41 (1930).

FERUGLIO, A.: Sopra una forma benigna di cheratomicosi aspergillina. Ann. Ottal. 39: 381 (1910).

FILHO, J.B. : Griseofulvin (Sporostatin) in der Therapie der Keratitis mycotica (Vorstellung eines klinischen Falles). Arqu. bras. Oftal. 24: 13 (1961) (Portugies).

FINE, B.S. and ZIMMERMANN, L.E.: Post-operative mycotic endophthalmitis diagnosed clinically and verified histopathologically. Brit. J. Ophthal 43: 753 (1959). Therapy of experimental intraocular Aspergillus infection. Arch.Ophthal 64:849 (1960).

FOCOSI, M.: Su di un caso di episclerite aspergillina a cheratite profonda. Boll. Oculist. 13: 177 (1934).

FOSTER, J.B.T.; ALMEDA, E.; LITTMAN, M.L. und WILSON, M.E.: Some intraocular and conjunctival effects of Amphotericin B in man and the rabbit. Arch. Ophthal. 59: 381 (1958); 60: 555 (1958).

FUCHS, E.: Keratomycosis aspergillina. Wiener klin. Wschr. 17: 305 (1894). _ Ein Fall intraocularer Aktinomykose. v. Graefes Arch. Ophthal. 101: 24 (1920).

FRANCOIS, J. et de VOS, E.: Traitement des mycoses oculaires par la pimaricine. Arch. Ophtal 22: 725 (1962); Bull. Soc. belge ophtal. 131: 382 (1962).

GENTILINI, G.: Drei neue Fälle von Keratitis aspergillina. Beitr. Augenheilk. 5: 525 (19o2).

GIFFORD, S.R.: Diseases of the eye and adnexa due to fungi and the higher bacteria. Arch. Ophthal. 57: 224 (1928).

GILLESPIE, F.D.: Fungus corneal ulcer. Amer. J.Ophthal 56:523 (1963).

GINGRICH, W.D.: Keratomycosis. J. amer. med. Ass. 179: 6o2 (1962).

GRAEFE, A. von: Konkretionen im unteren Tränenröhrchen durch Pilzbildung. v. Graefes Arch. Ophthal. 1 (I): 284 (1854). - Ein Fall von Pilzbildung im unteren Tränenröhrchen v. Graefes Arch. Ophthal. 2 (I): 224 (1855). - Über Leptothrix in den Tränenröhrchen. v.Graefes Arch. Ophthal. 15 (I): 324 (1869).

GRANDI, G.: Cheratomicosi aspergillina nodulare atipica. Boll. Oculist 13: lool (1934).

GRÜTER, W.: Keratomykosis aspergillina mit Bildung von Conidienträgern. Klin. Mbl. Augenheilk. 52: 192 (1914).

HAGGERTY, T.E. and ZIMMERMANN, L.E.: Mycotic keratitis. South. med. J. 51: 153 (1958).

HAJANO: Über einen Fall von Keratomykose. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 191o (April) (Japanisch); Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. 49 (I): 121 (1911).

HAZEN, E.L. and BROWN, R.: Fungicidin, a antibiotic produced by a soil actinomycete. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 76:93-97 (1951).

HEILBRUN, C.: Ein Fall von Keratitis aspergillina; Versuche über das DEUTSCHMANN-Serum bei experimenteller Keratitis aspergillina. Klin. Mbl. Augenheilk. 49 (II): 444 (1911).

HERMANN, P.; HERVOUET, M.F. et LENOIR, A.: Nouveau cas d'aspergillose cornéenne. Bull. Soc. Ophthal Fr. 196o, 113 und Arch. Ophthal 2o: 8o4 (196o).

HERVOUET, M.F. et LENOIR, A.: Aspergillose cornéenne. Bull. Soc. franc. Ophtal 66: 287 (1953).

HIGAI, H.; KONISHI, K. and NISHIMURA, K.: Nystatin in fungus infections of the eye. J. clin. Ophth., Tokyo 14: 2o47 (196o).

HIROSE, K.; YOSHIOKA, H.; ABE, S.; KANEMITSU, J. and KIYA, K.: The effect of cortisone on the experimental keratomycosis. Experimental studies on the keratomycosis. Acta Soc. Ophthal. jap. 61: 11o6 (1957); Ref. Amer.J. Ophthal 45: 162 (1958).

HOFFMANN, D.H.: Pilzinfektionen des Auges. Systematik, Klinik, Erkennung und Behandlung. Fortsch.d. Augenheilk. Karger, Basel/New York. Vol 16: 63 (1965). - Mykotische Infektionen in der Augenheilkunde. Ber.dtsch.ophthal. Ges.65: 568 (1964).

HOFFMANN, D.H. und SCHMITZ, R.: Untersuchung über den Einfluß des Cortisons auf die experimentelle Candidamykose der Kaninchenhornhaut. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 166:26o (1963).

ISAKOWITZ, J.: Mitteilung einiger seltener Hornhauterkrankungen (Keratitis marginalis profunda und Keratomycosis aspergillina). Klin. Mbl. Augenheilk. 47: 95 (19o9).

JIMENEZ, P.: Zwei Fälle von Keratomykosis aspergillaris. Espan. oft. 6: 2ol (1921) (Spanisch).

JOHNSON, A.H.: Ein weiterer Beitrag zur leichten Form der Keratomykosis aspergillina. Klin.Mbl.Augenheilk. 41 (II: 2o6 (19o3).

KANERVA, A.: Ein Fall von Keratitis aspergillina. Acta ophthal., Kbn. 1o: 376 (1932).

KAYSER, B.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Keratomykosis aspergillina. Klin. Mbl. Augenheilk. 41 (I): 5o (19o3).

KORTEWEG, G.C.J.; SZABO, K.L.H.; RUTTEN, A.M.G. and HOOGERHEIDE, J.C.: IInd Int. Symp. Chemotherapy Naples 1961; I: 261 (1963.

LEBEGUE, P.: Kératite mycélienne. Arch. Ophtal., Paris, 33: 185 (1913).

LEBER, TH.: Keratomykosis aspergillina als Ursache von Hypopyonkeratitis. v. Graefes Arch. Ophthal. 25 (II): 285 (1879). Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten nach vorzugsweise am Auge angestellten Untersuchungen (Engelmann, Leipzig 1891).

LEY, A.P. and SANDERS, T.E.: Fungus keratitis. A report of three cases. Arch. Ophthal. 56: 257 (1956).

LEY, A.P.: Experimental fungus infections of the cornea. A preliminary report. Amer. J. Ophthal. 42: 59 (1956).

LINDNER, K.: Ein eigenartiger Fall von Kertatomykosis aspergillina. v. Graefes Arch. Ophthal. 85: 186 (1913).

MANCHESTER, P.T. Jr. and GEORG, L.K.: Corneal ulcer due to Candida parapsilosis (C.parakrusei). J.amerk.med.Ass. 171: 1339 (1959).

MANGIARACINE, A.B. and LIEBMAN, S.D.: Fungus keratitis (aspergillus fumigatus). Treatment with nystatin. Arch. Ophthal. 58: 695 (1957).

MARCHLEWITZ, M.: Amphotericin B-Behandlung einer Keratomycose, verursacht durch Asp.fum. (Wiss. Ges. Augenheilk. Univ. Rostock, Greifswald u. Magdeburg 11. IV. 1964). Klin. Mbl. Augenheilk. 146: 146 (1965).

MARKOW: Vestn. oftal. 1900 (Russisch) zit. von Kayser. (1903).

MARQUARDT, R.: Ein Beitrag zur Verlaufsform und Therapie der Aspergillose der Hornhaut nach Behandlung mit Antibiotika und Corticoiden. Klin. Mbl. Augenheilk. 137: 211 (1960).

MARTIN, A.: Ein neuer Fall von Keratomycosis aspergillina. Arch. Augenheilk. 50: 177 (1904).

MARX, E.: Zur Kenntnis der leichten Formen der Keratomycosis aspergillina. Klin.Mbl. Augenheilk. 49 (I): 361 (1911).

MATHUR, S.P.: Ocular complications in cutaneous moniliasis. Ophthalmologica, Basel 139: 112 (1960).

MEYER, W.L.: Über eitrige Keratitis. Ber. 79. Vers. dtsch. Naturf. Ärzte, Abt. Aug., (Dresden 1907).

MITSUI, Y.and HANABUSA, J.: Corneal infections after cortisone therapy. Brit.J. Ophthal 39: 244 (1955).

MONTANA, J.A. and SERY, Th. W.: Effect of fungistatic agents on corneal infections with candida albicans. Arch. Ophthal 60: 1 (1958).

MORALES, M.: Mycotic keratitis treated with Griseofulvin. Arch. chilenos oftal. 17: 47 (1960).

MORAX, V.: Pilzinfektionen der Cornea. Arch. Oftal. 6:152 (1929) (Russisch).

MORI, S.: Vergleichende Untersuchung über die Wirkung pathogener Schimmelpilzarten auf die Kornea. Nippon Gank. Zasshi 1922, Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. 75: 497 (1925).

MÜLLER, L.: Über Veränderungen im Augenhintergrunde bei miliarer Aktinomykose. Klin. Mbl. Augenheilk. 41 (I): 236 (1903).

MUNOZ-URRA, F.: Un caso raro de infeción corneal: Queratomicosis aspergillar. Policlinico, Valencia (1916). Cit. Castroveijo y Munoz 1921.

NEDDEN, M. zur: Über Infektionen des Auges mit Streptotricheen. Klin. Mbl. Augenheilk. 45 (I): 152 (1907). - Über Pilzkonkremente in den Tränenkanälchen. Ber. dtsch. ophthal. Ges. 64 (1903).

NEWCOMER, V.D.; STERNBERG, T.H.; WRIGHT, E.T. and REISNER, R.M.: Current status of Amphotericin B in the treatment of systemic fungus diseases. J. Chron. Dis. 9: 353 (1959).

NEWCOMER, V.D.; WRIGHT, E.T. and STERNBERG, T.H.: The effect of Nystatin when administered simultaneously with tetracycline upon the yeast flora of the gastrointestinal tract of man. Antibiot. Ann. 1954/1955, 686.

NIIMI: Hornhautinfektion mit Aspergillus. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1912 (Japanisch) Ref.Klin.Mbl. Augenheilk. 51 (I): 564 (1913).

OGIELSKA, E. und KLARREICH, St.: A case of corneal mycosis treated successfully with corneal transplantation. Klin. oczna 34: 69 (1964) (polnisch mit engl. Zusfsg.).

OSTERROHT: Beitrag zur Kasuistik der Keratomykosis aspergillina. Berl. klin. Wschr. 42: 173 (1905).

ORLOV, K.: Aspergillus als Erreger der Keratitis. Russk. oftal. Z. 8: 182 (1928) (Russisch) - Zur Lehre der Keratomykosen. Klin. Mbl. Augenheilk. 52: 326 (1914).

ORTIN, L.: Queratitis agudas y parasitarias. Tip. Calleja, Madrid 1920, zit. v. CAVARA.

PATRICK, I.B.; WILLIAMS, R.P.; WEBB, J.S. und WOLF, C.F.: Pimaricin. I. Oxidation und Hydrolysie products, J. amerc. Chem. Soc. 80: 6688 (1958).

PEIC, M.: Treatment of keratomycosis with gentian violet (Orig. serb.) Med. Arh. (Serajevo) 11: 39-43 (1957); cit. Curr.List. med. Lit. 32: 49279 (1957).

PICHLER, A.: Zur Frage der diphtherischen Augenbindehautentzündungen. Beiträge zur Augenheilk. H. 24: 1 (1895). - Ein neuer Fall von Soorerkrankung der Bindehaut. Z. Augenheilk. 3: 669 (1900).

PURTSCHER, A.: Ein merkwürdiger Befund in einem Glaskörperabszeß. v. Graefes Arch. Ophthal. 77: 131 (1910).

PUTTANA, S.T.; RAO, G.R.N.; SIRSI, M. and SWAMINATHAN, M.: Primary Aspergillus Keratitis. Orient.Arch.Ophthal. 1:191 (1963).

REBOUCAS, A.A.: Augenmykosen. Rev. bras. Oftal. 12: 107 (1953) (Portugiesisch).

ROOY, A. JPM de: Pimaricine, a new fungistatic, Ophthalmologica 141: 489 (1961).

RIETH, H.: Antimycotica - unter besonderer Berücksichtigung des Griseofulvins. I. Teil. Hautarzt 12: 193 (1961).

RIETH, H.: Die Antimykotica. in: J. JADASSOHNS Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten Band V - 1, Ergänzungswerk. (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1961). Dort ausführliche Literatur.

RÜMMLER, K.: Über Keratitis aspergillina. Med. Diss., Leipzig (1914).

SACHSENWEGER, R.: Klinische Befunde und experimentelle Untersuchungen über Augenerkrankungen durch saprophytär wachsende Pilze. Klin. Mbl. Augenheilk. 127: 721 (1955).

SAITO: Ein Fall von mykotischer Hornhautentzündung. Nippon Ganka Zasshi 1912 (Juni) (Jap.); Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. 51 (I): 569 (1913).

SAUBERMANN, G. und SCHOLER, H.J.: Aspergillose der Hornhaut. (Karger, Basel/New York 1959).

SCALZITTI, G.: Comportamento della congiuntiva all'azione dei miceti in animali tenuti in diversi condizioni di igiene, di alimentazione e di terapia. Ann.Ottal 56: 726 (1928).

SCHIRMER, O.: Ein Fall von Schimmelpilz-Keratitis. v. Graefes Arch. Ophthal 42 (I) : 131 (1896).

de SCHWEINITZ, G.E.: Keratomycosis. Proc. path. Soc. Philad. 18: 19 (1915).

SHARKOVSKY, I.A.: Fungal keratitis (corneal aspergillosis) Vestn. Oftal. (Mosk.) 72: 26 (1959), (Russ m. engl. Zus.).

STERN, S.G. and KULVIN, M.M.: Aspergillosis of the cornea. Amer. J. Ophthal. 33: 111 (1950).

STRUYK, A.P.; HOETTE, J.; DROST, G.; WAISVISZ, J.M.; van EEK, T. und HOOGERHEIDE, J.C.: Pimaricin, a new Antifungal Antibiotic, Antibiotics Annual 1967-1958: 878 Medical Encylopedia.

THIES, O.: Aktinomykose des Sehorgans. Klin.Mbl. Augenheilk. 86: 55 (1931).

UHTHOFF, W.: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. III. Partielle Nekrose der menschlichen Hornhaut durch Einwanderung von Schimmelpilzen. v. Graefes Arch. Ophthal 29 (III): 178 (1883).

UHTHOFF, W. und AXENFELD, Th.: Beiträge zur pathologischen Anatomie und Bakteriologie der eitrigen Keratitis des Menschen. 7. Keratomykosis aspergillina durch Hineinwerfen von Erde. v. Graefes Arch. Ophthal 42 (I): 114 (1896). - Weitere Beiträge zur Bakteriologie der Keratitis des Menschen, insbesondere der eitrigen. 1o. Ein Fall von Keratomykosis aspergillina, wiederum Aspergillus fumigatus. v. Graefes Arch. Ophthal 44 (I): 193 (1897).

URRETS-ZAVALIA, Jr. A.; REMONDA, C. and RAMACCIOTTI, N.: Peculiar type of corneal ulcer associated with Candida mycoderma. Amer. J.Ophthal 46: 17o (1958).

VEIRS, E.R. and DAVIS, C.T.: Fungus infections of the eye and the orbit. Arch. Ophthal. 59: 172 (1958).

VERDERAME, F.: Sulla cheratomicosi aspergillina (contributo clinico e sperimentale) Ann. Ottal 41: 223 (1912).

VERHOEFF, F.H.: Improved method of staining within tissues, leptostriches of Parinaud's conjunctivitis and gram-positive microorganisms.J.amer.med. Ass. 115: 1546 (194o).
- Leptotrichosis conjunctivae (Parinaud's conjunctivitis) without glandular involvement. Report of a case. Arch. Ophthal. 25: 1 (1941).

VIALLEFONT, H.; BONDET, C.; RIOUX, M.; PHILIPPOT, M.; et CORTEAU, J.: Aspergillose cornéenne. Essai de traitement par Amphotericine B. Soc. Opht. du Midi de France, Toulouse 1. XII 1963. Bull. Soc. Ophtal Fr. 64: 658 (1964).

VILENKINA, A. Ya.; SAKSONOVA, E.O.; GROGORIYANTS, T.N.; ARIEVICH, A.M. and STEPANISCHEVA, Z.G.: Aspergillosis of the Cornea. Vestn. Oftal. 76: 55 (1963) (Russisch).

WICHERKIEWICZ, B.: Über eine Schimmelpilzerkrankung der Hornhaut. Arch. Augenheilk. 4o: 361 (19oo).

Van WINKLE, M.G.; RHEINS, M.S. and SUIE, T.: Effects of antibiotics on experimental candida corneal infections. Amer. J. Ophtal. 57: 84 (1954)

ZADE, M.: Beitrag zur Kenntnis der Keratomykosis aspergillina. v. Graefes Arch. Ophthal. 65: 417 (1907).

ZENTMAYER: Hornhautgeschwür durch Aspergillus flavescens. Ges. Ärzte. Philadelphia, Sektion Augenheilk. 1912; Ref. Cbl. prakt. Augenheilk. 36: 184 (1912).

ZIOBROWSKI, Sz.: Case of complicated mycosis of the cornea. Klin. oczna 25: 59 (1955) (Polnisch).

ZIMMERMANN, L.E.: Fatal fungus infections complicating other diseases. Amer. J. clin. Path. 25: 46-65 (1955).

ZIMMERMANN, L.E.: Keratomycosis. Surv. Ophthal 8: I (1963).
- Mycotic keratitis. Lab. Invest. 11: 1151 (1962).

L E B E N S L A U F

Als Sohn des Regierungsrat Dr. Ernst Happel und seiner Ehefrau Dr. Hildegard geb. Wolter, wurde ich am 21.2.1941 in Berlin als drittes Kind geboren. Während des Krieges lebten wir in Prag. 1946 kamen wir nach Marburg/Lahn, wo ich 1947 eingeschult wurde. 1951 bestand ich die Aufnahmeprüfung in die Sexta des Landerziehungsheimes Steinmühle in Cappel. 1961 begann ich, nach dort bestandenem Abitur, an der Philipps Universität Marburg/Lahn zu studieren. 1961 heiratete ich Karin Happel, geb. Fengler, aus dieser Ehe sind zwei Kinder hervorgegangen.
Im Juli 1967 habe ich mein Studium mit dem Staatsexamen abgeschlossen.

Meine akademischen Lehrer waren an der Philipps-universität Marburg/Lahn die Herrn Professoren und Dozenten:

Amon, Beckmann, Berendes, Bommer, Bücher, Buchholz, Braun-Falco, Brück, Dimroth, Drawert, Exner, Ganz, Gedigk, Hamm, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Jacob, Kessel, Klingenberg, Lang, Linneweh, Löhr, Mahr, Mann, Martini, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Niessing, Peters, Petry, Rohen, Schleyer, Schmid, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Straub, Streicher, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle.